

⑫ 公開特許公報 (A)

平1-175976

⑬ Int.Cl.⁴C 07 D 265/36
413/12
// A 61 K 31/535

識別記号

207
AAN
ACP

序内整理番号

7624-4C
6761-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)7月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑮ 発明の名称 ベンズオキサジン化合物

⑯ 特願 昭62-336072

⑰ 出願 昭62(1987)12月29日

⑱ 発明者 田原 哲治 大分県中津市大字一ツ松59番地の17
 ⑲ 発明者 川北 武志 大分県中津市中央町1丁目7番8号
 ⑳ 発明者 安本 光由 福岡県築上郡大平村大字土佐井763-1
 ㉑ 発明者 福田 武美 福岡県築上郡新吉富村吉岡182-1
 ㉒ 出願人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地
 ㉓ 代理人 弁理士 高宮城 勝

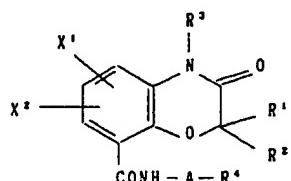
明細書

1. 発明の名称

ベンズオキサジン化合物

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、R¹、R²は同一または異なって水素またはアルキルを、R³は水素、アルキルまたはアルキルを、X¹、X²は同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、アルキルスルホニル、-N_R³_R⁴ (ここで、R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキルまたはアルキルを示すか、またはR³、R⁴が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示し、該複素環基はその複素環上にアラルキル、アロイル、ジアリールアルキルおよびジアリールメチレンから選ばれる置換基を有してもよく、また複素原子としてさらに-NR¹₁- (ここで、R¹は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい。)または

す。)または-SO₂N_R³_R⁴ (ここで、R³、R⁴は同一または異なって水素またはアルキルを示す。)を、Aはアルキレンまたはアルケニレンを、R⁵は-N_R³_R⁴ (ここで、R³、R⁴は同一または異なってアルキルまたはアラルキルを示すか、またはR³とR⁴が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示し、該複素環基はその複素環上にアラルキル、アロイル、ジアリールアルキルおよびジアリールメチレンから選ばれる置換基を有してもよく、また複素原子としてさらに-NR¹₁- (ここで、R¹は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい。)または



ここで、R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルカンジエニルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアル

キルを示す。) を示す。)

で表わされるベンズオキサジン化合物、その光学異性体および医薬上許容される塩類。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は薬理学上の活性を有し、医薬品として有用である新規なベンズオキサジン化合物、その光学異性体および医薬上許容される塩類に関する。

(従来技術・発明が解決しようとする問題点)

西独特許第2509155号明細書には抗不整脈作用を有する一群の1, 4-ベンズオキサジン類が開示されている。ところで、ある種のベンズアミド類は精神病治療薬、あるいは鎮吐薬として有用である。たとえばスルビリド(2-メトキシ-N-(1-エチル-2-ビロリジニルメチル)-5-スルファモイルベンズアミド)は精神病の治療に使われている。また、メトクロラミド(4-アミノ-5-クロロ-N-(2-ジエチルアミノ)エチル-2-メトキシベンズアミド)は制

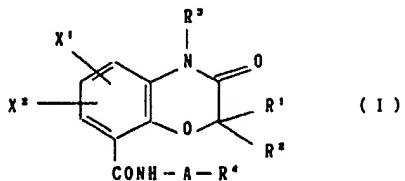
吐作用を有するために鎮吐薬として使用されている。しかしながらこれらのベンズアミド誘導体はプロラクチン放出の増加に基づく乳房うっ積の形の乳房肥大、乳汁漏出および錐体外路系障害などの副作用が出現している。また、メトクロラミドは臨床的にその制吐効果が十分でなく、副作用の出現のために使用しづらい薬剤である。

従って、上記のような副作用を示さない有効な鎮吐薬および精神病治療薬が求められている。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らの一連の研究の結果、新規なベンズオキサジン化合物が上記目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、一般式



(式中、R¹、R²は同一または異なって水素またはアルキルを、R³は水素、アルキルまたはアラルキルを、X¹、X²は同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、アルキルスルホニル、-N_R³ (ここで、R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、またはR³、R⁴が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示す。) または-SO₂N_R³ (ここで、R³、R⁴は同一または異なって水素またはアルキルを示す。) を、Aはアルキレンまたはアルケニレンを、R⁴は-N_R⁵ (ここで、R⁵、R⁶は同一または異なってアルキルまたはアラルキルを示すか、またはR⁵とR⁶が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示し、該複素環基はその複素環上にアラルキル、アロイル、ジアリールアルキルおよびジアリールメチレンから選ばれる置換基を有して

いてもよく、また複素原子としてさらに-NR¹¹- (ここで、R¹¹は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。) 、酸素原子または硫黄原子を有していててもよい。) または



(ここで、R¹¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルカンジエニルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルを示す。) を示す】

で表わされるベンズオキサジン化合物、その光学異性体および医薬上許容される塩類に関する。

本明細書において、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、アルキルとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチルがあげられ、アルコキシとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状

のアルコキシであって、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンチルオキシ、オクチルオキシがあげられ、アラルキルとはベンジル、1-または2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルまたは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロおよびアミノから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているベンジル、1-または2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどであり、アルキルチオとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオであって、たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソブロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第3級ブチルチオ、ベンチルチオ、オクチルチオがあげられ、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどであり、アルキルスルホニルとはメチルスルホニル、エチル

スルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどであり、R³とR⁴が互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する複素環基とは、さらに複素原子として-NR¹²-（ここで、R¹²は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。）、酸素原子または硫黄原子を有していてもよく、たとえば1-ビロリジニル、ビペリジノ、1-ビペラジニル、4-メチル-1-ビペラジニル、4-フェニル-1-ビペラジニル、4-ベンジル-1-ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモビペリジノなどがあげられ、アルキレンとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであって、たとえばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンがあげられ、アルケニレンとはビニレン、プロベニレン、2-ブテニレン、2-ベンテニレン、4-ブロピル-2-ベンテニ

レン、2-ヘキセニレン、3-オクテニレンなどであり、R⁵とR⁶が互いに結合して隣接する窒素原子とともに形成する複素環基とは1-ビロリジニル、ビペリジノ、ホモビペリジノなどであり、アロイルとはベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルまたはフェニル核上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）から選ばれる置換基を少なくとも1個有しているベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルなどがあげられ、ジアリールアルキルとはジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3, 3-ジフェニルプロピルまたはフェニル核上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニルから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているジフェニルメチレンなどがあげられ、アリールとはフェニル、ナフチルまたは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニルから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているフェニル、ナフチルなどがあげられ、アルケニルとはビニル、アリル、1-ブロベニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-ブロベニル、2-メチル-2-ブロベニル、2-ベンテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブロベニル、1, 1-ジメチル-2-ブロベニル、3-メチル

から選ばれる置換基を少なくとも1個有しているジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3, 3-ジフェニルプロピルなどがあげられ、ジアリールメチレンとはジフェニルメチレンまたはフェニル核上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニルからえらばれる置換基を少なくとも1個有しているジフェニルメチレンなどがあげられ、アリールとはフェニル、ナフチルまたは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニルから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているフェニル、ナフチルなどがあげられ、アルケニルとはビニル、アリル、1-ブロベニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-ブロベニル、2-メチル-2-ブロベニル、2-ベンテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブロベニル、1, 1-ジメチル-2-ブロベニル、3-メチル

-2-ブテニルなどであり、アルキニルとはエチニル、プロパルギル、1-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ベンチニルなどであり、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどであり、シクロアルキルアルキルとはシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロベンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルアロビル、4-シクロプロピルブチルなどであり、シクロアルケニルアルキルとはシクロプロペニルメチル、1-シクロベンテンイルメチル、2-シクロベンテニルメチル、1-シクロヘキセニルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、1-シクロヘプテニルメチル、2-シクロヘプテニルメチル、3-

シクロヘプテニルメチル、4-シクロヘプテニルメチル、2-(1-シクロヘキセニル)エチル、2-(2-シクロヘキセニル)エチル、2-(3-シクロヘキセニル)エチルなどであり、シクロアルカンジエニルアルキルとは1,3-シクロベンタジエニルメチル、1,4-シクロベンタジエニルメチル、2,4-シクロヘキサジエニルメチル、1,4-シクロヘキサジエニルメチル、2,5-シクロヘキサジエニルメチルなどであり、ヘテロアリールアルキルとは2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチルなどであり、これらヘテロアリール環上にはハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロおよびアミノから選ばれる置換基を少なくとも1個有していてもよい。

本発明に含まれる化合物を以下に例示するが、本発明はこれらに限定されることは言うまでもない。

- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-エチル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-イソブロピル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-シクロヘキシル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-ベンジ

ル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

- ◎ 6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(2-フェニルエチル)-2-ビロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(3-フェニルプロビル)-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-フェニル-1-ビペラジニル)ヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ビペラジニル)ヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-ブロモ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(3-ジエチルアミノプロビル)-3, 4-N-(2-(4-フェニル-1-ビペラジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-(2-クロロフェニル)-1-ビペラジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-N-(2-ジメチルアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 2, 4-トリメチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-
- ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-ビペリジノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-モルホリノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(1-ビロリジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-メチル-1-ビペラジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-アミノ-2-メチル-3-オキソ-N-(1-エチル-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 2, 6-ジメチル-3-オキソ-N-(1-エチル-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-ベンジル-1-ビロリジニル)エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2-エチル-4-メチル-3-オキソ-N-(3-(4-ジフェニルメチルビペリジノ)プロビル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド
- ◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-

-N-(2-(4-ビス(4-フルオロフェニル)メチレン)ペリジノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ペリジノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 2,4-ジメチル-6-ニトロ-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 4-ベンジル-6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-2-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

ミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

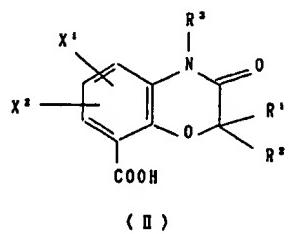
◎ 6-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2-メチル-4-(4-メチルベンジル)-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

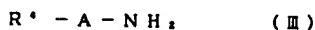
◎ 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-4-(2-フェニルエチル)-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

一般式(I)の本発明化合物は、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体と一般式



(式中、R⁺は前記と同義である。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製造される。

(1) 一般式(II)の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応は、ジシクロヘキシリカルボジミド、四塩化チタン、ハロゲン化リン(三塩化リン、オキシ塩化リンなど)、ジエチルクロロホスファイト、o-フェニレンクロロホスファイト、

エチルジクロロホスファイトなどの縮合剤の存在下に不活性溶媒中、冷却下、室温下または加温下に行なわれる。なお、化合物(III)にあらかじめハロゲン化リンを不活性溶媒中で作用させた後、化合物(II)と縮合させることもできる。たとえば、ハロゲン化リンが三塩化リンである場合には、化合物(III)にあらかじめ約1/2モルの三塩化リンを不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの三級塩基の存在下に冷却下または室温下で作用させた後、不活性溶媒中で化合物(II)と室温または加温下好ましくは、加熱還流下に反応させる。

(2) 一般式(II)のカルボン酸の反応性誘導体として、酸クロリド、酸プロミドなどの酸ハライドを用いる場合、反応は不活性の溶媒中でトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの三級塩基の存在下に冷却下または室温下で行なわれるか、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下、水中で冷却下

あるいは室温下に行なわれる。

(3) 化合物(Ⅱ)の反応性誘導体として対称型酸無水物またはアルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物、アルキル亜リン酸混合酸無水物、硫酸混合酸無水物などの混合酸無水物を用いる場合、反応は不活性溶媒中でトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの三級塩基の存在下、冷却下、室温または加温下に行なわれる。

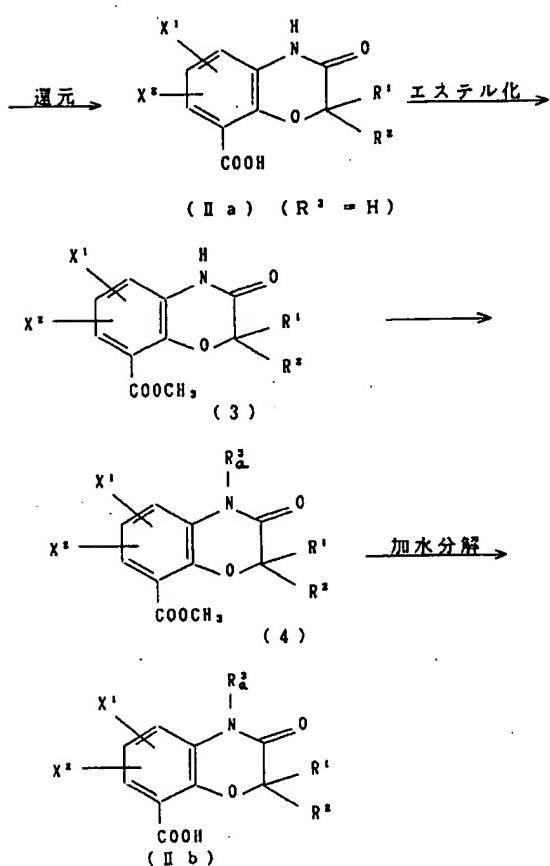
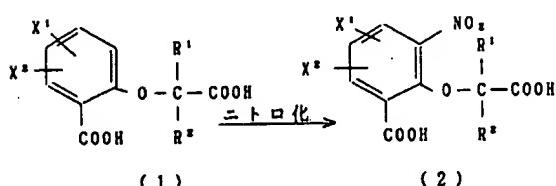
(4) 化合物(II)の反応性誘導体として酸イミダゾリド、酸ピロリジド、2,4-ジメチルピラゾリドなどの活性アミドを用いる場合、反応は不活性溶媒中で室温または加温下に行なわれる。

(5) 化合物(II)の反応性誘導体としてメチルエステル、エチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クロロフェニルエステルなどのエステルと反応させることもでき、その反応は不活性溶媒(化合物III)を過剰に用いて溶媒を兼ねさせることができる)中、室温または加温下に、好

ましくは加熱還流下に行なわれる。

前記の各縮合反応で使用される不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロルメタン、ジクロルエタン、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルモルホリンなどまたはこれらの混合溶媒であり、化合物(II)が反応性誘導体である場合、その種類により適当に選択される。

一般式 (II) の化合物は、たとえば以下の反応経路に従って製造することができる。



すなわち、化合物(1)を硝酸-硫酸の混液でニトロ化して化合物(2)が得られる。化合物(2)を還元剤、たとえば硫酸第一鉄で還元すると、還元と同時に閉環して一般式(Ⅱ)の化合物において、R³が水素を示す化合物(Ⅱa)が得られる。化合物(Ⅱa)をエステル化して得られる化合物(3)をアルカリ金属、たとえばカリウム・第三級ブトキシドの存在下、R_a²-Yは(Yは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、メシリ、トリルなどの脱離基を、R_a²は前記R³から水素を除いた基を示す。)と反応させて化合物(4)が得られる。化合物(4)をアルカリで加水分解して化合物(Ⅱb)(R_a²は前記と同様である。)を製造することができる。

本発明化合物のうち、R¹、R²が異なっている場合および／または記号R¹-A-NH-で表わされる基中にキラルな炭素を有する群は、ラセミ混合物として得られるが、本発明には、それぞれの光学異性体も包含される。ラセミ混合物は所望により、その塩基性を利用して光学活性な酸（

酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カシナム酸など)を用いて常法により光学分割することができる。また、ラセミ体(II) (但しR¹、R²は同一でない)を光学活性な塩基(シンコニン、シンコニジン、ブルシン、キニーネ、α-メチルベンジルアミンなど)を用いて光学分割して得た光学活性カルボン酸またはその反応性誘導体と、別途に、光学活性な酸(酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カシナム酸など)で分割して調製した光学活性な化合物(III)とを、前述の縮合反応に付すことにより、所望する立体配置を有する目的化合物(I)を立体選択的に製造することができる。

一般式(I)の化合物は、塩酸塩、堿化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩などの医薬上許容しうる酸付加塩とすることができる。

2-(2-カルボキシ-4-クロロフェノキシ)プロピオン酸220gを濃硫酸550mlに溶解した溶液に発煙硝酸44mlおよび濃硫酸44mlの混液を反応温度を10℃以下に保って攪拌下に滴下する。滴下終了後、10℃以下で3時間攪拌し、氷水10lに注ぎ、析出する結晶を濾取する。得られた結晶を水2lで4回洗い、乾燥すると、標記目的物190g(73%)を得る。融点190℃

参考例2

6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸

硫酸第一鉄・7水和物960gを热水2lに溶解した溶液に、2-(2-カルボキシ-4-クロロ-6-ニトロフェノキシ)プロピオン酸130g、濃アンモニア水200mlおよび水480mlの溶液を攪拌下に加える。30分攪拌後、濃アンモニア水480mlを2回に分けて加えると、反応液

(作用および発明の効果)

本発明化合物は抗ドーパミン作用を有し、抗精神病薬および鎮吐薬として有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、通常医薬として許容しうる担体、賦形剤、希釈剤などの添加剤と混合して錠剤(糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒、散剤、カプセル剤、注射剤などの剤型として患者に安全に投与される。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わりうるが、通常経口投与の場合、成人1日当たり0.1~1000mg/kg程度であり、これを1回または数回に分けて投与するのが好ましい。

(実施例)

以下、参考例および実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

2-(2-カルボキシ-4-クロロ-6-ニトロフェノキシ)プロピオン酸

は発熱するが、そのまま1時間攪拌を続ける。反応液をセライト層を通して減圧濾過し、热水2lで2回洗う。滤液を冷却し、濃塩酸で酸性にする。析出する結晶を水洗し、乾燥すると、標記目的物100g(92.2%)を得る。融点260℃以上

参考例3

メチル 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキシレート

6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸10g、メタノール150mlおよび濃硫酸5mlの混合物を40時間攪拌下加热還流する。反応液を冷却して析出する結晶を濾取し、メタノールで洗って乾燥すると、標記目的物9.5g(89.8%)を得る。融点186~189℃

参考例4

メチル 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベン

ズオキサジン-8-カルボキシレート

メチル 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシレート 4.85 g およびジメチルホルムアミド 3.0 ml の溶液にカリウム・第三級ブトキシド 2.7 g を加え、室温で 30 分間攪拌する。この溶液にヨウ化メチル 3.4 g を含むジメチルホルムアミド 1.0 ml の溶液を攪拌下に滴下する。そのまま反応液を 1.5 時間攪拌後、水 200 ml を加えて、不溶物を濾取し、水洗、乾燥すると、標記目的物 5.1 g (99.8%) を得る。融点 128 ~ 130 °C

参考例 5

6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸

メチル 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシレート 5.1 g、エ

グネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残査をエタノール性塩酸で処理して塩酸塩とし、エタノール-水から再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド・塩酸塩を得る。融点 258 ~ 260 °C (分解)

実施例 2

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 4.6 g のトリエチルアミン 2.2 ml およびテトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液を 5 °C 以下に冷却し、クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 5 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-エチル-2-ビロリジニル) メチルアミン 3.0 g を加えて 3 時間攪拌した後、重曹水、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残査を酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-イソプロピル-2-ビロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 167 ~ 169 °C

タノール 2.0 ml および 4% 水酸化カリウム水 5.0 ml の混合物を 5 時間加热還流する。反応液を冷却し、水 35.0 ml を加えて濾過する。濾液を濃塩酸で酸性とし、析出する結晶を濾取後、水洗し、乾燥する。エタノールから再結晶すると、標記目的物 4.28 g (88%) を得る。融点 191 ~ 193 °C

他の一般式 (II) の化合物も同様にして製造することができる。

実施例 1

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 4.6 g のテトラヒドロフラン 1.0 ml およびジメチルホルムアミド溶液を 5 °C 以下に冷却し、攪拌下トリエチルアミン 5 ml を加える。さらにクロロ炭酸エチル 2.3 g を加えて 1 時間攪拌を続ける。この反応液に 2-ジエチルアミノエチルアミン 2.4 g を加えて 3 時間攪拌した後、重曹水、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、水洗し、硫酸マ

-2-ビロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 205 ~ 208 °C (分解)

実施例 3

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 3.0 g のテトラヒドロフラン 1.3 ml 溶液を 5 °C 以下に冷却し、攪拌下トリエチルアミン 3 ml を加える。さらにクロロ炭酸エチル 1.5 g を加えて室温で 2 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-イソプロピル-2-ビロリジニル) メチルアミン 2.1 g を加えて 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残査に水を加える。不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-イソプロピル-2-ビロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 167 ~ 169 °C

実施例 4

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸3.0 g のトリエチルアミン2mlおよびテトラヒドロフラン100ml溶液を0℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル1.5 g を加えて室温で1時間攪拌を続ける。この反応液に(1-シクロヘキシル-2-ビロリジニル)メチルアミン2.4 g を加えて5時間攪拌した後、水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-シクロヘキシル-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点211～212℃

実施例5

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸4.6 g のトリエチルアミン3mlおよびテトラヒドロフラン100ml溶液を5℃以下に冷却し、攪

溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、エタノールから再結晶すると、6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点197～200℃

-以下余白-

拌下クロロ炭酸エチル2.2 g を加えて2時間攪拌を続ける。この反応液に(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチルアミン4.0 g を加えて室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点166～168℃

実施例6

6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸3.5 g のトリエチルアミン3mlおよびテトラヒドロフラン100ml溶液を5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル2.2 g を加えて2時間攪拌を続ける。この反応液に(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチルアミン2.8 g を加えて氷冷下1時間、室温で4時間攪拌した後、

実施例7

6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸3.0 g のトリエチルアミン4mlおよびテトラヒドロフラン100ml溶液を室温で攪拌下、クロロ炭酸エチル1.4 g を加えて0.5時間攪拌を続ける。この反応液に(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチルアミン2.4 g を加えて氷冷下5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残査を酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ビロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点175～177℃

実施例8

6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサ

ジン-8-カルボン酸4.6 g のN-メチルモルホリン3.2 m1およびテトラヒドロフラン100 m1溶液を氷冷攪拌下、クロロ炭酸イソブチル2.7 g を加えて0.5時間攪拌を続ける。この反応液に(1-ベンジル-2-ピロリジニル)メチルアミン3.4 g を加えて氷冷下5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて有機層を分離、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残査をエタノール性塩酸で処理し、エタノール-酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点194~197°C

実施例9

6-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸4.6 g のトリエチルアミン3.5 m1およびテトラ

2.9 g を加えて氷冷下1時間、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(3-フェニルプロピル)-2-ピロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点154~156°C

実施例11

6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸4.0 g のN-メチルモルホリン3.2 m1およびテトラヒドロフラン100 m1溶液を氷冷攪拌下、クロロ炭酸イソブチル2.4 g を加えて0.5時間攪拌を続ける。この反応液に2-ジエチルアミノエチルアミン2 g を加えて氷冷下5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて有機層を分離、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、

ヒドロフラン100 m1溶液を5°C以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル2.2 g を加えて2時間攪拌を続ける。この反応液に(1-(2-フェニルエチル)-2-ピロリジニル)メチルアミン4.5 g を加えて室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(2-フェニルエチル)-2-ピロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点166~168°C

実施例10

6-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸3.0 g のトリエチルアミン3.0 m1およびテトラヒドロフラン100 m1溶液を5°C以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル2.2 g を加えて3時間攪拌を続ける。この反応液に(1-(3-フェニルプロピル)-2-ピロリジニル)メチルアミン

残査をエタノール性塩酸で処理して塩酸塩とし、エタノール-酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド・塩酸塩を得る。融点180~182°C
(分解)

実施例12

6-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸4.5 g のトリエチルアミン4 m1およびテトラヒドロフラン100 m1溶液を5°C以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル2.2 g を加えて3時間攪拌を続ける。この反応液に6-(4-フェニル-1-ビペラジニル)ヘキシリルアミン5.3 g を加えて氷冷下1時間、室温で5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水を加えて不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-フェニル

-1-ビペラジニル)ヘキシル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点188~190℃

実施例13

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸2.5gのトリエチルアミン2m1およびテトラヒドロフラン100m1溶液を5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル1.3gを加えて3時間攪拌を続ける。この反応液に6-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ビペラジニル)ヘキシルアミン2.5gを加えて氷冷下1時間、室温で7時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水を加えて不溶物を濾取し、エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ビペラジニル)ヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点181~184℃